

생분해성 마이크로니들 패치(Biodegradable Microneedle Patch)를 이용한 눈가 주름의 개선에 관한 연구

연세대학교 의과대학 피부과학교실 및 피부생물학연구소, BK21 연세 의과학 사업단, 라파스 주식회사¹

박지훈 · 서지명 · 신정우 · 정도현¹ · 김정동¹ · 이광훈

Efficacy of Biodegradable Microneedle Patches on Periorbital Wrinkles

Jihun Park, M.D., Jimyung Seo, M.D., Jung U Shin, M.D., Do Hyeon Jeong¹,
Jung Dong Kim¹, Kwang Hoon Lee, M.D., Ph.D.

Department of Dermatology, Severance Hospital, Cutaneous Biology Research Institute,
Yonsei University College of Medicine, Raphas Co., Ltd.¹, Seoul, Korea

Background: Biodegradable microneedle technology is a recently developed method to deliver medical and pharmaceutical medications into the skin, and is expected to yield better treatment results than topical application methods.

Objective: To evaluate the efficacy of hyaluronic acid (HA)-based microneedle patches and epidermal growth factor (EGF)-containing microneedle patches on periorbital wrinkle improvement.

Methods: A 20-week randomized, double-blind study was performed. Twenty-five Korean patients with periorbital wrinkles and a wrinkle severity rating scale (WSRS) score above 2 were enrolled into the study. The patients completed the study using the two different types of patches on each side of the designated periorbital wrinkles area every other day for 8 weeks. Patients were requested for an additional 12-week follow up. Wrinkle improvements were assessed by WSRS score, subjective patient satisfaction score, and imaging analysis using the visiometer, corneometer, cutometer, and mexameter, respectively (Courage&Khazaka, Cologne, Germany).

Results: Both the HA-based microneedle patch and EGF-containing HA-based microneedle patch had positive effects on WSRS score, patient satisfaction levels, and corneometer result with statistically significant differences. No significant side effects were noticed.

Conclusion: With respect to efficacy, no statistical difference between the two groups were noted, indicating that the anti-wrinkle effects of the microneedle patch may solely be due to the HA rather than the EGF. (**Korean J Dermatol 2014;52(9):597~607**)

Key Words: Epidermal growth factor, Hyaluronic acid, Microneedle patch, Periorbital wrinkles

서 론

피부노화의 대표적인 증상인 피부주름을 개선시키는 방법으로, 주름개선 효능을 갖는 생리활성소재를 피부에 도포하는 방법 및 필러시술, 보톡스 시술과 같이 주사기를 사용하는 방법 등이 많이 사용되고 있다. 도포제를 바르는

방식이 현재까지는 가장 보편화 되어있고 편리한 방법이지만 피부를 통한 물질의 흡수율이 현저히 낮기 때문에 실제로 소비자가 느끼는 체감효과는 약한 편이다. 반면 주사요법을 통한 주름 개선 시술은 피부주름을 극적으로 향상시킬 수 있다는 장점을 가지고 있으나, 침습적인 성격 때문에 예상치 못한 부작용이나, 시술 후 긴 회복 시간이 요구될 수 있으며, 상대적으로 높은 비용의 단점이 있다¹⁻⁴.

따라서 기존의 바르는 안전하고 통증 없이 적용이 가능하면서도, 높은 주름개선 효과를 보이는 새로운 피부전달 시스템에 대한 관심이 증가되고 있으며, 생분해성 마이크로니들은 이를 충족시킬 수 있는 후보방법으로 생각 된다.

생분해성 마이크로니들(Biodegradable microneedle)이란

<접수: 2014. 3. 8, 수정: 2014. 6. 16, 게재허가: 2014. 7. 16.>

교신저자: 이광훈

주소: 120-752 서울시 서대문구 성산로 250 (신촌동 134번지)

연세대학교 의과대학 피부과학교실

전화: 02)2228-2080, Fax: 02)393-9157

E-mail: kwanglee@yuhs.ac

Table 1. Characteristics of the subjects

Age group (yr)	Numbers (%)	Mean age (\pm S.D.)	WSRS Rt. (initial)	WSRS Lt. (initial)
40~49	8 (32%)	46.3 (\pm 2.7)	3.12 (\pm 0.34)	3.25 (\pm .044)
50~59	7 (28%)	55.7 (\pm 2.9)	3.78 (\pm 0.42)	3.78 (\pm 0.42)
60 and above	10 (40%)	64.9 (\pm 2.6)	4.55 (\pm 0.51)	4.50 (\pm 0.51)
Total	25 (100%)	56.4 (\pm 8.4)	3.88 (\pm 0.74)	3.90 (\pm 0.70)

hyaluronic acid (HA) 등과 같이 생체 내에서 분해되는 고분자 소재를 이용하여 마이크로니들을 만들고, 여기에 다양한 생리활성소재를 탑재하여 물리적으로 피부의 각질층을 통과시킨 뒤 피부 내에서 방출시키는 경피 약물전달 시스템이다⁵⁻⁸. 기존의 피부에 붙이는 패치제제처럼 안전하고, 사용에 불편한 통증이 없으며 일반 피하 주사기처럼 고효율로 신속하게 약물을 체내로 전달할 수 있다는 장점을 가진다. Epidermal growth factor (EGF)는 상처 치유와 피부항상성 유지, 피부 재생 등에 관련하여 잘 알려져 있고, 그 receptor family에 대한 연구도 많이 이루어지고 있는 성분이지만⁹⁻¹¹, 아직까지 피부주름의 개선에 대한 효과를 보이는 지에 대한 보고는 많지 않다. 하지만 최근에, Schouest 등¹²은 EGF가 가지는 섬유모세포에 대한 자극효과와 porcine model에서의 신생혈관생성을 일으키는 사실에 착안, EGF를 바르는 유형으로 적용하는 것만으로도 주름 개선 효과를 보인 연구결과를 발표하였다¹³. 이에 저자들은 기존의 HA 중심의 생분해성 마이크로니들의 주름개선 효과와 이에 EGF가 추가적으로 함유된 생분해성 마이크로니들의 주름 개선 효과를 평가하고, 두 군간의 개선 효과를 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2012년 12월부터 2013년 7월 사이에 세브란스 병원에 내원한 주름을 가진 성인 중, 선정기준에 부합하고 제외기준에 부합하지 않는 25명을 대상으로 하였다. 연구에 참여한 사람들은 41세부터 68세 사이의 여성 24명과 남성 1명(평균 56.4세)이었다. 본 연구는 연세대학교 의과대학 세브란스 병원의 임상시험 심의위원회의 승인을 받은 뒤 진행되었다(Table 1).

1) 선정 기준

피험자는 제외 기준에 포함되지 않으면서, 연구의 목적과 내용 등에 대하여 충분히 설명을 들은 뒤 자발적으로 동의서를 작성 후 참여한 자로서 40세 이상 70세 이하의 건강한 정상 성인이며 시험기간 동안 추적관찰이 가능하면서 The Wrinkle Severity Rating Scale¹⁴ (WSRS, Table 2)에 따라 score 2 이상인 사람을 피험자로 선정하였다.

2) 제외 기준

본인이 연구의 목적과 내용 등에 대하여 충분히 설명을

Table 2. The Wrinkle Severity Rating Scale (WSRS)

Score	Description
5	Extreme: Extremely deep and long folds detrimental to facial appearance; 2- to 4-mm visible V-shaped fold when stretched. Unlikely to have satisfactory correction with injectable implant alone.
4	Severe: Very long and deep folds; prominent facial feature; less than 2-mm visible fold when stretched. Significant improvement expected from injectable implant.
3	Moderate: Moderately deep fold; clear facial feature visible at normal appearance but not when stretched. Excellent correction expected from injectable implant.
2	Mild: Shallow but visible fold with a slight indentation; minor facial feature; implant expected to produce a slight improvement in appearance.
1	Absent: no visible fold; continuous skin line

들은 뒤 원하지 않거나 동의서를 작성하지 않은 사람, 연구시작 6개월 이내에 다른 방법의 치료를 받은 경우나 [침습적 피부 레이저 재생술(ablative laser skin resurfacing), 수술적 박피술(dermabrasion), 페놀필(phenol peel), 비침습적 피부 레이저(nonablative laser procedure) 또는 일시적인 필러 주입(e.g., collagen, fat, hyaluronic acid), 지방이식술(fat graft), 페이스리프트(face lift)], 모집 당시 감염성 또는 염증성 피부질환이 있는 경우, 켈로이드 질환이 있거나 콜라겐, 탄력섬유 질환이 있는 자, 또는 정신과적 문제가 있거나, 중증 이상의 소모성 질환이 있어 시험기간 동안 추적관찰이 힘든 자는 제외하였다.

2. 연구 재료 및 방법

1) 재료

본 연구에 사용한 시험물질은, 6.4 ± 0.7 mg의 sodium HA (PrimalHyal-50, Soliance, Pomacle, France)로 제작한 마이크로니들 패치로서(Fig. 1), 기본 마이크로니들 패치를 대조군으로 사용하였으며, 대조군과 동일한 성분에 3 ± 0.5 μ g의 EGF (㈜대웅제약, Seoul, Korea)를 첨가한 패치를 실험군으로 사용하였다.

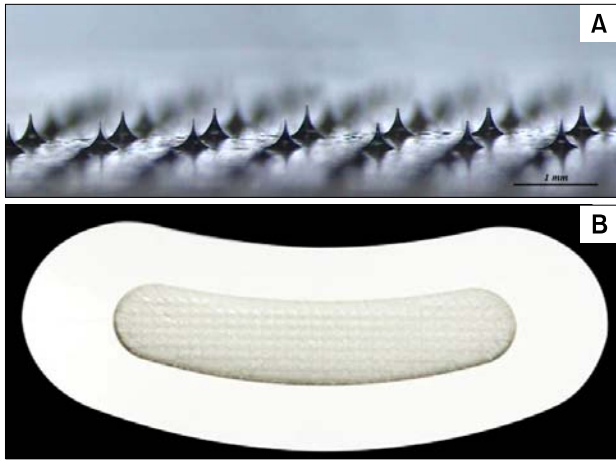


Fig. 1. Microneedle patches (A; microscopic view B; gross view).

2) 방법

상기의 기준에 따라 선정된 총 25명의 피험자를 대상으로, 눈가 측면 주름 생성 부위에 시험제품을 이들에 1회 총 8주 간 부착하도록 하였고, 그 후 12주 동안 추적 관찰하였다. 피험자들은 패치의 차이점을 모르는 상태로, 양쪽 눈가의 crow's feet area에 오른쪽은 EGF를 포함한 HA 기반의 생분해성 마이크로니들 패치를, 왼쪽은 HA 기반의 생분해성 마이크로니들 패치를 부착하도록 하였다.

3) 임상적 변화에 대한 평가

생분해성 마이크로니들 패치 적용일과 적용일 후 2주, 4주, 8주, 그리고 시험제품 적용 종료일 기준 1개월, 2개월, 3개월, 총 7회 내원하여 동일한 카메라 셋팅과 조명 조건 하에 사진 촬영을 진행하였다. 연구에 참여하지 않은 숙련된 두 명의 피부과 의사를 통해 0주차, 2주차, 4주차, 8주차, 12주차, 16주차, 20주차의 방문 때마다 촬영한 사진을 이용하여, 각 사람의 주름 상태를 WSRS의 기준에 따라 평가하였다.

피부 표면 변화에 대한 측정은 주름의 변화 정도를 측정하기 위해 skin visiometer (Visioscan VC98, Courage-Khazaka, Köln, Germany), 수화도를 측정하기 위해 corneometer (Corneometer CM825, Courage-Khazaka), 피부 탄력도 측정을 위해 cutometer (Cutometer CT575, Courage-Khazaka), 패치의 사용에 의한 색소성 변화를 보기 위해 mexameter (Mexameter MX18, Courage-Khazaka)를 이용하였다. 모든 측정은 crow's feet 에서 5 mm 떨어진 부위에서 3번의 반복 측정의 평균치를 이용하였으며, 측정 시 측정실의 온도는 섭씨 20~25도와 상대습도 45~55% 이내를 유지하였다¹⁵.

피부 사진 촬영과 피부 표면 변화 평가와 함께 피험자들의 주관적 만족도 조사를 병행의 호전 여부에 따라 0 (lowest) 에서 10 (highest)으로 평가하게 하였으며, 첫 방문 시에는 추가적으로 시험샘플 적용 후 피험자가 느끼는 통증 정도를 VAS (visual analogue scale)를 통해 평가하였

다. 이 후의 방문에서는 첫 사용 때와 같은 통증이 있었는지 여부와 사용시 나타나는 부작용에 대한 평가도 같이 진행하였다.

4) 조직학적 변화에 대한 평가

EGF가 탑재된 생분해성 마이크로니들 패치에 의한 조직학적 호전 여부를 확인하기 위하여 무작위로 선정된 2명의 피험자를 대상으로 패치 적용 전과 패치 적용 8주 경과 후 crow's feet area에서 4 mm 펀치 생검을 진행하였으며, 모든 예에서 hematoxylin & eosin (H&E), elastin-van Gieson stain (EVG) 염색을 시행하였다. 조직 소견은 광학현미경(BX40;Olympus Optical Co., Tokyo, Japan)에 연결된 12.5 megapixel digital camera (DP70; Olympus Optical Co.)를 이용하여 저배율($\times 100$)로 촬영하였으며, 양적 분석을 시행하였다(MetaMorph; Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA).

5) 통계 분석

모든 자료는 SPSS PASW statistics 18을 이용하였으며, 각 구간별 치료효과의 차이와 시간에 따른 상호작용 여부를 판단하기 위해 repeated measure of ANOVA를 이용하여 분석하였다. 처리된 결과의 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

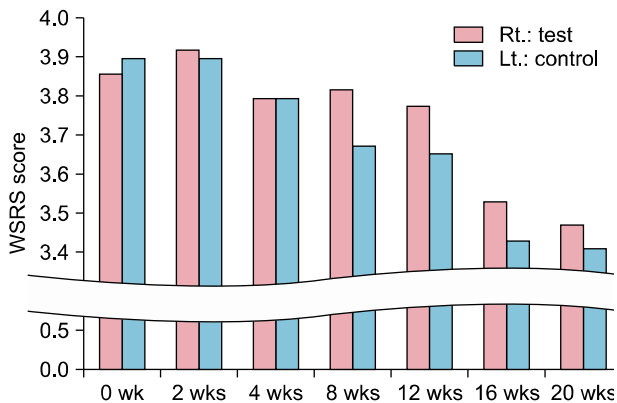
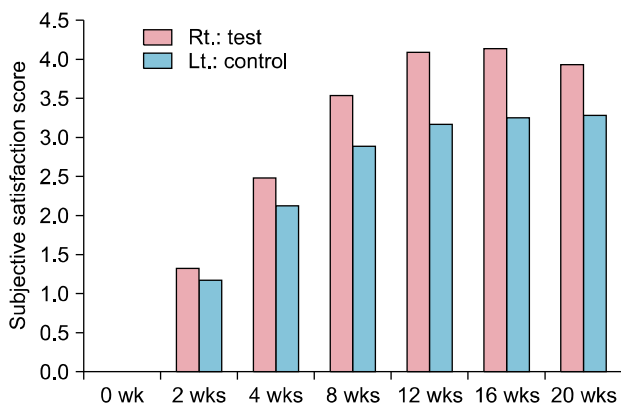
결 과

1. 대상군의 나이와 피부유형

총 25명의 피험자 모두 20 주간의 연구기간 동안 중도 탈락 없이 연구 종료 시점까지 참여하였다. 24명이 여자, 1명이 남자 피험자였으며, 피험자의 나이는 41~68세로 평균연령은 56.4세, Fitzpatrick 피부유형 IV~V 형에 속하였다(Table 1). 피험자들은 첫 방문 시 시행된, 두 명의 피부과 의사에 의한 WSRS 평가에서 “보통” 그룹에 속하는 피험자는 8명, “심함” 그룹에 속하는 피험자는 12명, “매우 심함” 그룹에 속하는 피험자는 5명이었다.

2. 연구에 참여하지 않은 숙련된 두 명의 피부과 의사에 의한 평가 결과

연구에 참가하지 않은 두 명의 피부과 의사에 의한 WSRS 점수 평가결과에서는 마이크로니들 패치 부착 후 4주, 8주 후에 실험군에서 1.55%와 1.04%의 호전을, 대조군에서 2.56%와 5.64%의 호전을 관찰할 수 있었고, 패치 부착 종료 후 추적관찰기간인 12주, 16주, 20주 후에서도 실험군은 2.07%, 8.29%와 9.84%의 호전을, 대조군은 6.15%, 11.79%와 12.31%의 호전을 보여, 호전 유지 효과가 부착 후 3개월까지 지속되었다(Fig. 2, $p < 0.05$). 전체 WSRS 결과는 실험군과 대조군 모두에서 실험 시작 16주 후부터 통계적으로 유의한 차이가 있었으나, 두 군간의 치료효과에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$).

Fig. 2. Changes in WSRs level among visits ($p < 0.05$).Fig. 3. Changes in patients' satisfaction level ($p < 0.05$).

3. 피험자에 의한 주관적 만족도 평가 결과

피험자에 의한 주관적인 만족도 평가 점수 결과는, 마이크로니들 패치 부착 후 2주 후의 첫 평가와 비교하였을 때 4주, 8주, 12주, 16주, 20주 후, 실험군은 각각 87.88%, 166.67%, 209.09%, 212.12%와 196.97%의 증가를 보였고, 대조군은 87.76%, 148.28%, 172.41%, 179.31%와 182.76%의 증가를 보였다. 통계적으로 유의한 차이를 관찰할 수 있었으며, 시작 8주 후부터 20주까지 유지되었고(Fig. 3, $p < 0.05$), EGF가 함유되어있는 생분해성 마이크로니들 패치 사용군의 호전 정도가 대조군에 비해 높았다. 그러나 각 군 간에 따른 만족도 평가에서는 통계적으로 유의한 차이를 관찰할 수 없었다($p > 0.05$).

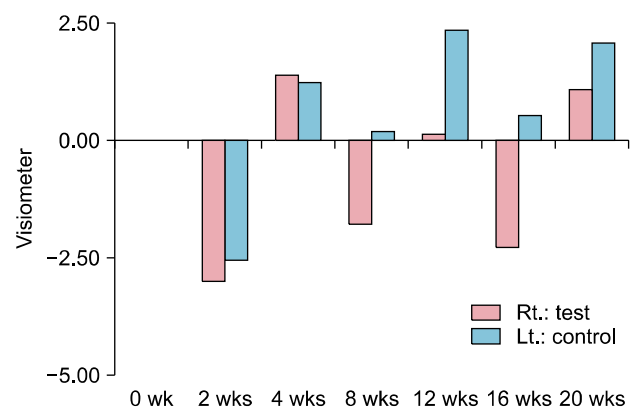
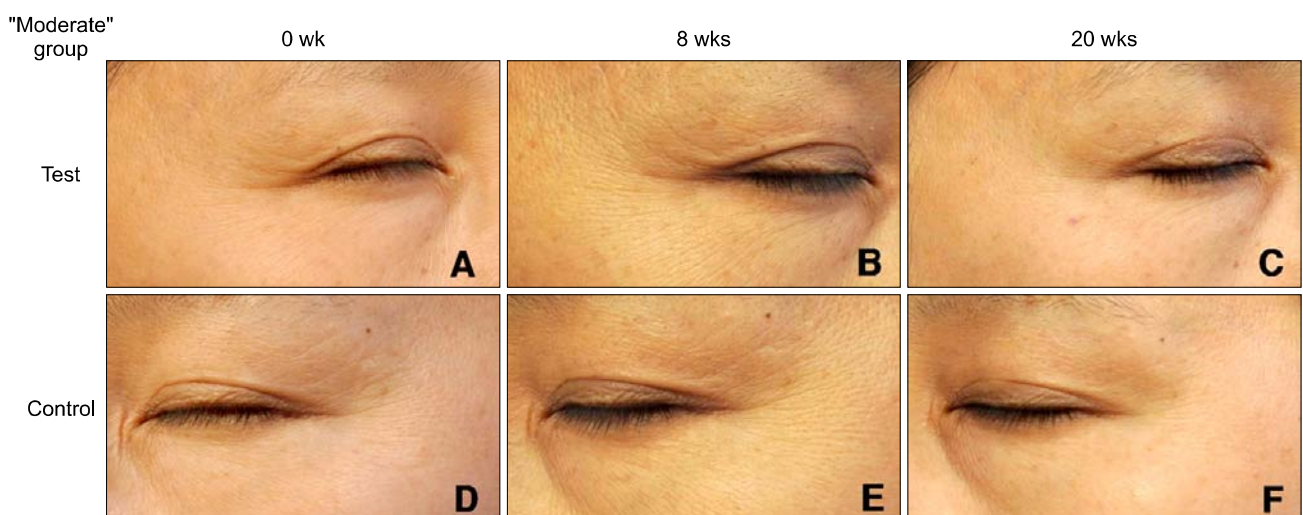
Fig. 4. Changes in visiometer level among visits ($p > 0.05$).

Fig. 5. Clinical photographs of the face of a 49-year-old Korean woman (patient 3). (A~C) Test material patch using side at the week 0, week 8 and week 20, respectively. (D~F) Control material patch using side at the week 0, week 8 and week 20, respectively.

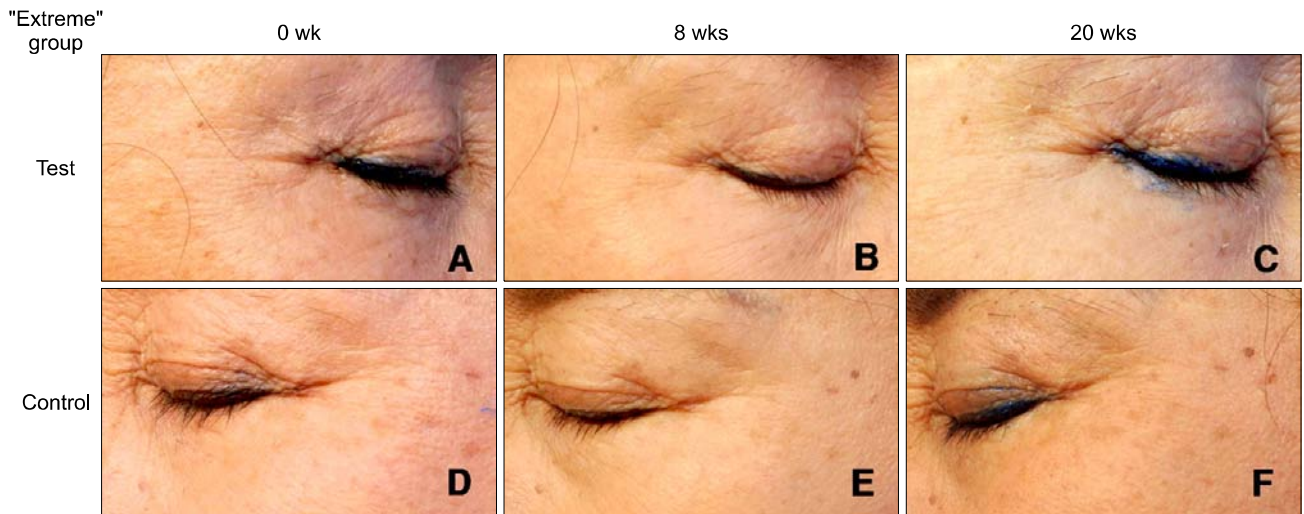


Fig. 6. Clinical photographs of the face of a 67-year-old Korean woman (patient 16). (A~C) Test material patch using side at the week 0, week 8 and week 20, respectively. (D~F) Control material patch using side at the week 0, week 8 and week 20, respectively.

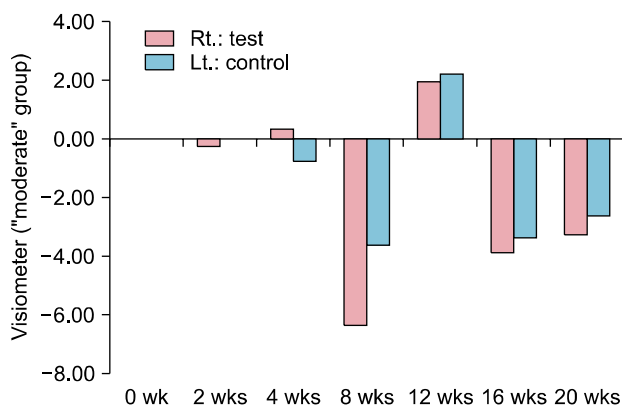


Fig. 7. Changes in visiometer level among visits ("moderate" group, $p < 0.05$).

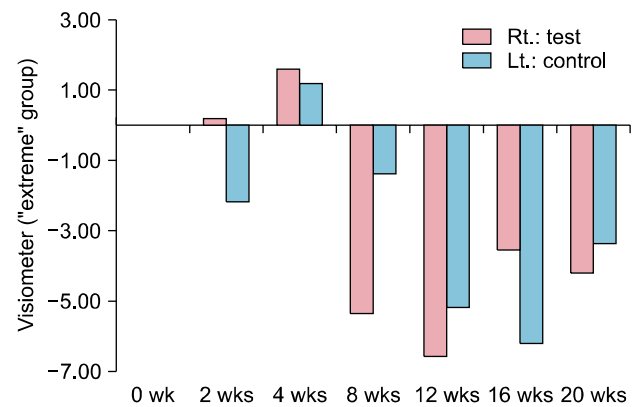


Fig. 8. Changes in visiometer level among visits ("extreme" group, $p < 0.05$).

4. 주름(wrinkle) 호전에 대한 객관적 기기에 의한 평가 결과

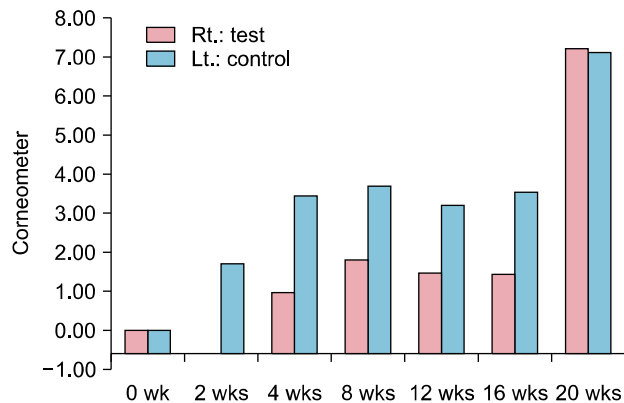
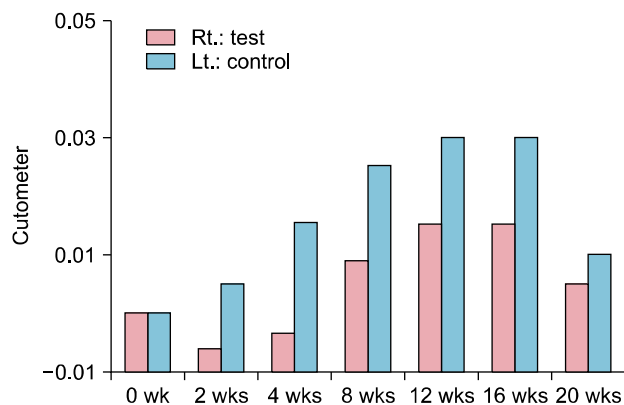
1) Visiometer 평가 결과

피부의 주름 정도를 반영하는 것으로 알려진 visiometer 결과에서는, 마이크로니들 패치 부착 후, 실험군은 2주, 8주, 16주에 각각 6.02%, 3.59%와 4.57%의 호전을 보였고, 대조군은 2주 후에만 5.16%의 호전 소견을 보였으나, 두 군 모두 전체 연구기간 동안 통계적으로 유의한 치료효과가 관찰되지 않았고 두 군간에 유의한 치료효과 차이를 보이지 않았다(Fig. 4, $p > 0.05$). 그러나 초기 방문시 WSRS score에 의해 각각 "보통", "심함", "매우 심함"으로 피험자를 분류한 그룹 내 비교에서는, "보통"(Fig. 5)이나 "매우

심함"(Fig. 6)그룹에서 실험군과 대조군 모두 시간에 따라 통계적으로 유의한 치료효과를 보였다. "보통" 그룹에서는 실험군과 대조군 모두 8주차부터 통계적으로 유의한 호전 효과를 보였고, "매우 심함" 그룹에서는 실험군은 8주차, 대조군은 12주차부터 통계적으로 유의한 호전 효과를 보였다(Fig. 7, 8, $p < 0.05$). 그러나, "보통"이나 "매우 심함" 그룹 내에서, 실험군과 대조군 간의 치료효과 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p > 0.05$).

2) Corneometer 평가 결과

피부 수화도를 측정하는 corneometer 평가 결과에서는 실험군은 4주, 8주, 12주, 16주, 20주에 1.54%, 2.89%, 2.38%, 2.31%와 11.60%의 호전을 보이고, 대조군은 5.71%, 6.10%, 5.31%, 5.89%와 11.83%의 호전 소견을 보였다. 두 군 모두

Fig. 9. Changes in corneometer level among visits ($p < 0.05$).Fig. 10. Changes in cutometer level among visits ($p > 0.05$).

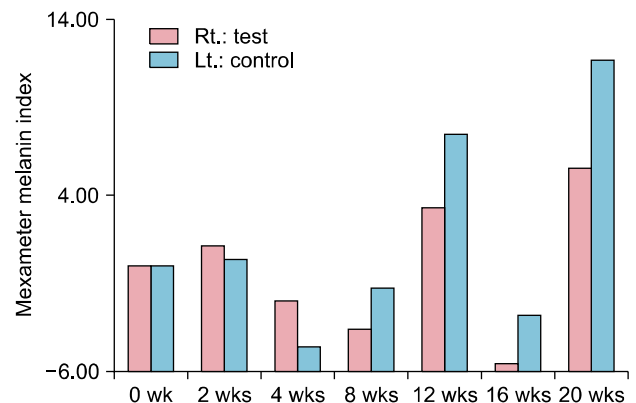
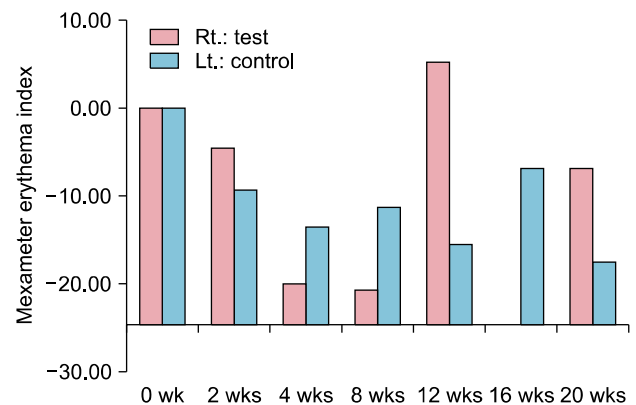
시간에 따라서는 통계적으로 유의하게 호전되었으나 통계적 유의성은 20주에 처음 나타났으며(Fig. 9, $p < 0.05$), 군간의 치료효과 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p > 0.05$).

3) Cutometer 평가 결과

피부탄력도를 나타내는 cutometer평가 결과는 8주, 12주, 16주, 20주에 실험군은 1.42%, 2.34%, 2.34%와 0.8%의 호전을, 대조군은 3.94%, 4.69%, 4.69%와 1.56%의 호전을 보였으나, 통계적으로 유의하지 않았다(Fig. 10, $p > 0.05$).

4) Mexameter 평가 결과

마이크로니들 사용에 의한 홍반이나 염증 후 색소침착의 여부를 판단하기 위해 시행한 Mexameter평가 결과는, 멜라닌 수치의 경우, 2주, 4주, 8주, 12주, 16주, 20주에 실험군은 -0.8%, 1.35%, 2.45%, -2.29%, 3.83%와 -3.83%의 호전과 악화 소견을, 대조군은 -0.23%, 3.27%, 0.89%, -5.39%, 2.01%와 -8.38%의 호전과 악화 소견을 보여, 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았고(Fig. 11, $p > 0.05$), 홍반 수치의 경우에도, 2주, 4주, 8주, 12주, 16주, 20주에 실험군은 1.92%, 8.46%, 8.75%, -2.88%, 10.46%와 -2.85%의 호전과

Fig. 11. Changes in mexameter levels (melanin) among visits ($p > 0.05$).Fig. 12. Changes in mexameter levels (erythema) among visits ($p > 0.05$).

악화 소견을, 대조군은 4.09%, 5.97%, 4.96%, 6.84%, 3.01%와 7.69% 호전과 악화 소견을 보이며 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않아(Fig. 12, $p > 0.05$), 색소 침착과 홍반 발생 등과 같은 부작용이 없음을 관찰하였다.

5) 병리 조직학적 평가 결과

총 3명의 피험자로부터 조직검사를 시행하였으나, 이 중 1명은 추적 조직검사를 거부하여 총 2명의 피험자로부터 검체를 확보하였다. 0주와 8주의 피부생검의 조직학적 소견 상 표피층의 두께가 부분적으로 증가하는 소견이 관찰되었으나, 통계적 유의성은 없었으며(Fig. 13, 14), 교원질과 탄력 섬유의 미세한 증가 또한 부분적으로 관찰되었으나, 광학 밀도 분석을 통한 양적인 평가에서는 통계적으로 유의하게 관찰되지 않았다($p > 0.05$).

6) 부작용

연구에 참가한 25명의 피험자들 중 1명의 피험자에서 패치 부착부위에 색소 침착이 의심되는 피험자가 있었으나, 증상이 2~3일 내에 소실되었으며, 다음 방문 시에는

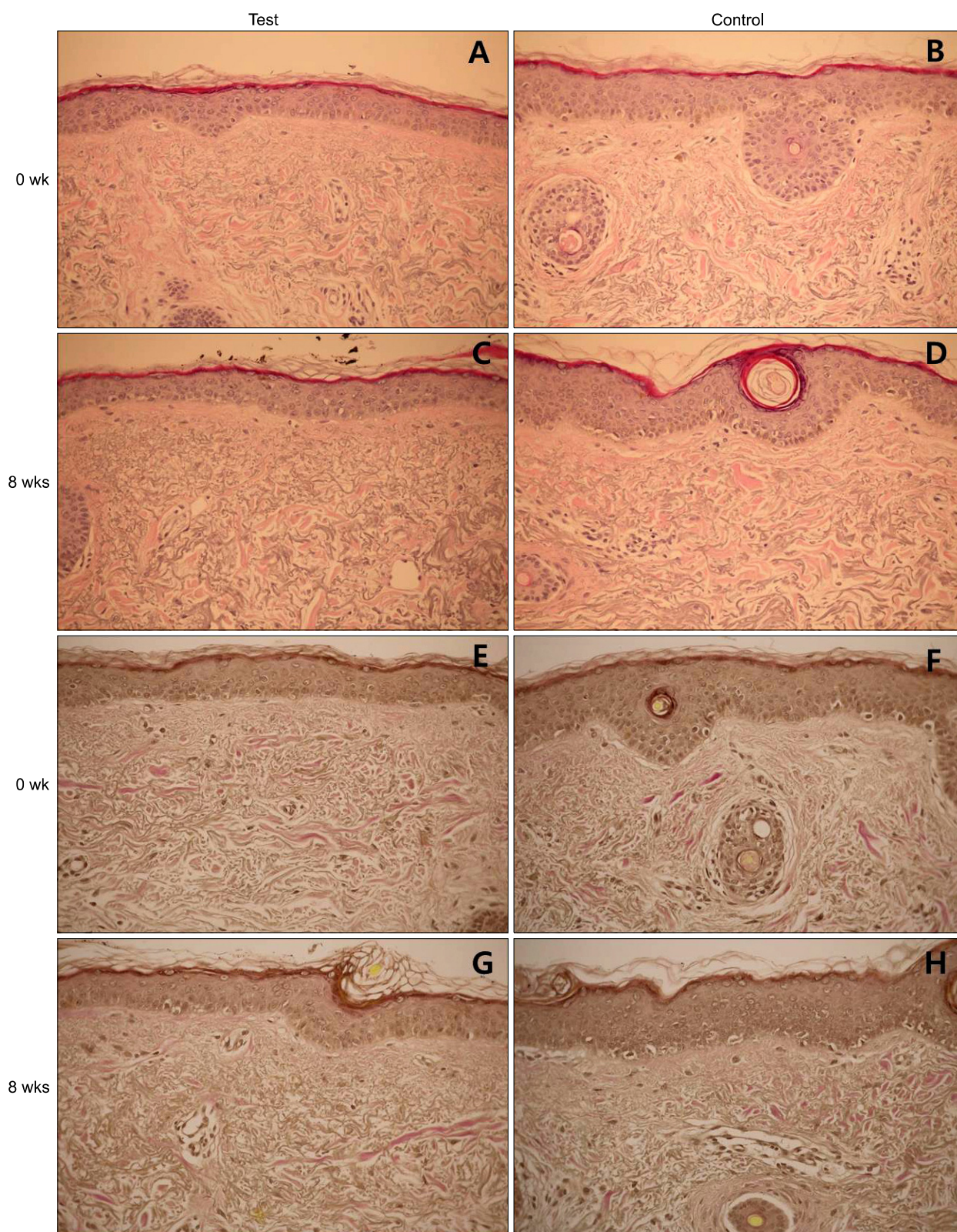


Fig. 13. Hematoxylin and eosin stain at 0 week (A; test, B; control) and at 8 weeks (C; test, D; control) ($\times 400$). Verhoeff-van Gieson stain at 0 week (E; test, F; control) and at 8 weeks (G; test, H; control) ($\times 400$). No statistical difference noticed.

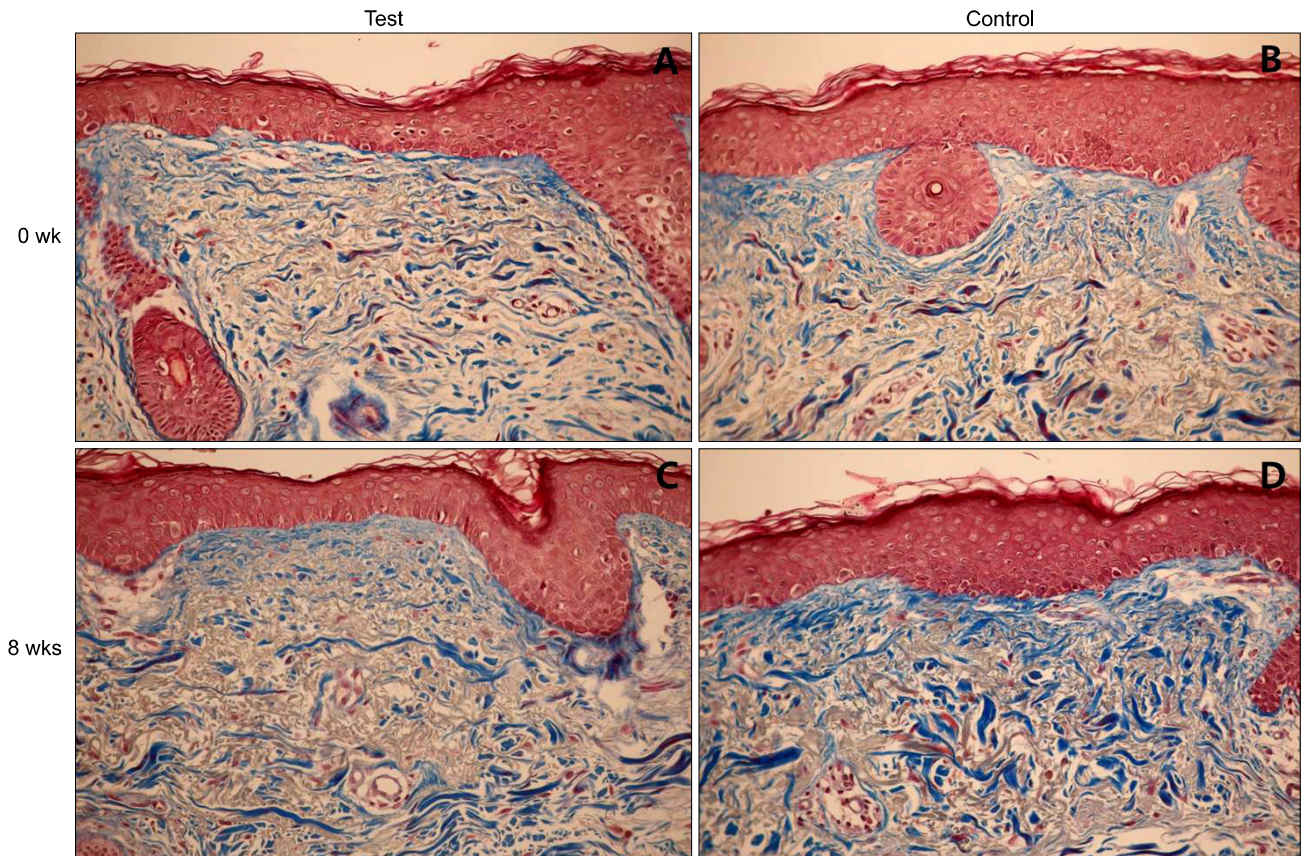


Fig. 14. Masson's trichrome stain at 0 week (A; test, B; control) and at 8 weeks (C; test, D; control) ($\times 400$).

관찰되지 않았고, 치료를 요하거나 연구 참가를 중단하여야 하는 피험자는 없었다. 사용 시 통증 정도를 나타내는 VAS scale에서는 평균 2.88의 평가를 보였고, 수분 내 사라지는 결과를 보였으며, 두 번째 방문부터는 통증에 대한 불편감을 호소하는 사람은 없었다.

고 찰

고령화 사회가 현실화 되면서, 자연스럽게 노인들의 외모에 대한 관심은 높아가고 있으며 노화와 관련된 대표적 지표들 중 하나인 주름을 치료하기 위해 보습관련 도포제, 주사요법 등의 다양한 방법이 시도되고 있다¹⁶. 도포제의 경우, 피부를 통한 물질의 흡수율이 떨어지는 단점을 가지며, 주사요법은 침습적인 성격 때문에 예상치 못한 부작용이 발생하거나, 시술 후 긴 회복 시간의 요구될 수 있고, 상대적으로 높은 비용이 소요된다¹⁻⁴.

마이크로니들은 미용 패치처럼 피부에 붙이는 간단한 방법으로 니들 안에 포함된 성분을 진피 내로 침투시킬 수 있는 제재로서 현재까지는 분해되지 않는 마이크로니들에 분해되는 성분을 사용하여 주로 hepatitis B surface 항원이나 inactivated influenza virus, 또는 live-attenuated measles virus

등을 침투시키는 목적으로 사용되었다¹⁷⁻¹⁹. 2013년 Hirashi 등²⁰은 retinoic acid를 포함한 HA 기반의, 피부 내에서 분해가 이루어지는 생분해성 마이크로니들의 약제 침투 효과의 효용성을 밝힌 바 있으며, 같은 제품으로, retinoic acid 효과로 지루각화증 치료 효과를 보인 바 있다^{8,20}. 이 논문은 HA 기반의 마이크로니들의 사용이, 기존의 바르는 도포식 방식의 낮은 피부투과율을 극복하면서, 안전하고 통증 없이 약제의 적용이 가능한 약제 전달 방식임을 증명하였다.

기존의 연구와 본 연구에서 사용된 마이크로니들의 주 구성 성분인 HA는 N-acetyl glucosamine과 glucuronic acid가 교대로 결합한 고분자화합물로서 인체에 존재하는 전체 양의 50%가 피부에 분포할 정도로 피부와 밀접한 관련이 있으며, 수분을 저장할 수 있는 중요한 친수성 기능과 관절 주위의 연화 작용, 공간을 메워 주는 작용 등이 있어, 피부 노화와 관련된 핵심적인 성분으로 알려져 있다²¹. HA는 다양한 구성물과 함께 필러의 형태로 주입하여 피부주름 호전 효과가 증명되었다^{22,23}.

EGF는, EGF 수용체와 그와 관련된 일련 반응들에 대한 보고가 많이 이루어지고 있다. 연령이 증가하면서 EGF 수용체가 감소하는 것이 노화의 기전 중 하나로 제시되었으

며^{24,25}, 섬유모세포에 EGF를 처리하였을 때 fibronectin과 교원질의 합성이 증가됨이 보고되었다^{12,26,27}. 최근 Schouest 등은 이러한 연구에 입각하여, EGF를 크림 형태의 도포방식으로 적용하여 피부주름의 호전을 유도한 연구결과를 발표하였다¹³.

따라서, 저자들은 HA 기본의 생분해성 마이크로니들의 주름 개선 효과에 EGF의 효과가 시너지를 이루면 보다 좋은 주름 개선 효과를 보일 수 있을 것이라는 가정 하에, 눈가 주름에 대한 두 제제의 개선 효과를 비교하였다²⁸.

실험 결과에 따르면, EGF가 단독으로 주름 호전에 미치는 효과는 뚜렷하지 않은 것으로 나타났다. 특히, 피부노화에 중요한 역할을 하는 수화도 평가 결과에서 실험군과 대조군 모두 시간에 따라 유의하게 호전되는 결과를 보이지만, 각 군간의 시간에 따른 호전효과의 차이는 보이지 않아 수화도 호전에는 HA의 작용이 주효하였을 가능성을 시사하였다. HA의 친수성은 잘 알려진 사실로서 분자량의 약 1000배까지 수분을 흡수할 수 있음이 알려져 있고 따라서 조직의 수화도를 결정하고 더 나아가 주름의 발생을 느리게 하는데 중요한 것으로 알려져 있다^{16,29}. Pavicic 등³⁰은 도포제 형식의 HA 사용에 대해 그 함유량과 주름호전의 정확한 상관성을 보이는 데는 실패하였으나, 50 kDa로부터 130 kDa, 300 kDa, 800 kDa와 2000 kDa까지 다양한 분자량의 실험에서 placebo 그룹에 비해 통계적으로 유의하게 수화도는 증가하고, 50 kDa와 130 kDa의 분자량의 HA에서는 주름 정도가 개선되는 것을 보였다. 따라서 본 실험 결과에서도 두 군이 모두 통계적으로 유의하게 수화도가 증가한 것과 주름 개선도 면에서 “보통”과 “매우 심함” 그룹에서 통계적으로 유의하게 호전된 것은 생분해성 마이크로니들을 통한 HA의 적용으로 인한 효과일 가능성을 시사한다. “심함” 주름 그룹과 전체 피험자군에서의 주름 개선도는 실험군과 대조군 모두에서 통계적인 유의성을 보이지 못한 점은, 다음과 같은 사항을 고려하여 해석하여야 할 것으로 사료된다. 첫째, 사용효과를 최적화될 수 있도록, 매 차례 시험자의 관리하에서 패치를 적용하지 못하였다는 점이다. Hiraishi 등²⁰에 따르면, HA 기본의 마이크로니들은 마이크로니들을 보관하는 온도와 시간 및 마이크로니들의 커버를 제거한 뒤 사용하는 데까지 걸리는 시간에 따라서 마이크로니들의 피부 침투 정도가 변화될 수 있다²⁰. 이러한 변수는 일부 그룹에서 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않는 것의 원인이 될 수 있다. 둘째는, 주름의 정도에 따른 HA 마이크로니들의 효과 차이이다. “보통” 그룹에 비해, “심함” 주름 그룹에서의 호전을 보이지 않은 것은, “보통” 그룹이 주름의 정도가 약하므로 물리적으로, 마이크로니들 패치의 적용이 잘 되어, 보다 안정적으로 니들이 피부 내에 위치할 수 있고, 이로 인해 구성 성분이 더 잘 침투된 결과일 수 있다. 또한, “심함” 그룹보다 이러한 침투 효과는 더 약할 지라도, “매우 심함” 그룹의 호전결과가 유의미하게 나온 점은, “매우 심함” 그룹의 피험자는 상대적으로 연령이 높고, 따라서, 그룹 내 피부수

화도가 다른 그룹에 비해 떨어질 것이기에 마이크로니들을 통해 제공되는 HA의 수화도 보전 효과가 “심함” 그룹보다 컸을 것이라는 예측을 할 수 있으며, 더불어 EGF의 시너지 효과가 “매우 심함” 그룹에서는 잘 나타난 것을 시사할 가능성도 생각할 수 있다. 또한 연령이 증가함에 따라, EGF 수용체가 감소하는데, 이에 의해 발생하는 노화관련 부작용을 EGF가 낮은 연령대에 비해 더 많이 보완하여 줄 수도 있기 때문이다^{24,25}.

따라서 추후의 실험에서는 EGF 수용체의 양에 대한 정량적인 분석과 그와 관련된 EGF 효과를 분석하는 것이 이의 관련성을 밝히는 데 필요할 것이다. 전체적으로 EGF가 함유된 마이크로니들이 HA 기본 마이크로니들과 주름호전효과나 수화도 등의 평가에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않은 것은 EGF 농도의 양이 불충분하였거나 EGF의 함유에 의해 마이크로니들의 강도가 떨어졌거나 분해되는데 필요한 최소한의 시간이 확보되지 않았을 경우에 대한 가능성 또한 고려해야 한다. Hiraishi 등이 마이크로니들 내에 포함되는 구성 성분이 변화되고, 양이 변화함에 따라 바늘의 내구성을 변화시킬 수 있고 분해에 필요한 시간이 변화함을 보고한 바 있기 때문이다²⁰. 따라서 다음 실험에서는 EGF 함유량에 따른 마이크로니들의 내구성 변화 실험에서 효과에 통계적으로 유의하게 차이가 없음을 살피고, 여기서 유의한 차이를 보이지 않는 범위의 농도 내에서, EGF의 농도 별 실험이 필요할 것으로 판단된다. 이와 더불어 EGF의 추가적 효과가 나타나지 않았던 이유로 짧은 마이크로니들 적용 기간을 생각해 볼 수 있다. 주름개선 효과가 증명된 retinoic acid의 경우에도, 약 4개월의 적용기간이 지난 후에야 임상적인 호전정도와 조직학적인 변화가 일치하였던 보고를 참고 하였을 때³¹, EGF함유 마이크로니들 패치를 8주간만 적용한 것은 EGF의 효과를 얻기에는 너무 짧았을 수 있다. 따라서, 추후에는 장기적용 후, 추적 관찰하는 연구를 진행하는 것이 필요할 것이며, 조직학적 분석에 있어서도 WSRS에 의한 주름 정도에 따른 그룹별 분석을 시행하고, type I procollagen이나 matrix metalloproteinase 1 gene 등의 발현 정도에 대한 정량 분석³², 그리고 EGF 수용체에 대한 정량분석이 함께 진행되어야겠다.

이 실험에서는, 한 건의 부작용이 보고되었으나, 실험군 쪽에서만 보고된 것이 아니고, 실험군과 대조군 양쪽에서 모두 발견되어 EGF에 의한 부작용이라기보다는 마이크로니들 성상 자체에 따른 물리적 자극 또는 HA에 의한 일시적인 부작용으로 생각되며, 증상이 2~3일 이내에 사라지고 추가 사용에 의해서는 더 이상 관찰되지 않았기에, EGF가 포함된 HA 기본의 마이크로니들 패치는 사용에 안전한 치료제의 성상으로 판단된다.

본 연구는, 기존 보고들이 HA의 주름개선 효과 또는 수화도 증가효과를 판단 시에, 마이크로니들 형태를 사용한 연구 분석 없었고 도포제나 주사제 형태의 실험 보고만 있었다는 점과, 도포제 형식으로 사용시에 주름개선의 효과

를 보였던 EGF 성분을 HA 기본의 마이크로니들 형태로 사용 하였을 때 주름개선 효과와 상승작용의 여부를 처음 보고하였다는 점에서 그 의의가 있다고 생각한다.

결 론

연구자들은 HA 기본의 생분해성 마이크로니들과 EGF가 함유된 생분해성 마이크로니들이 피부주름의 치료에 미치는 효과를 알아보고, 그 차이를 비교하고자 총 25명의 피험자를 대상으로 8주간 각각의 마이크로니들이 포함된 패치를 이들에 한 번 눈가 피부주름에 부착하게 하고, 부착 종료 후에도 3개월의 추적 관찰을 진행하여, 총 20주 동안 피험자들의 피부주름에 대한 육안적 평가, 피부상태 변화에 대한 객관적 수치 평가, 피험자 만족도 평가 및 조직검사를 통한 연구를 진행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 임상상에 의한 객관적인 주름 평가에서는 HA 기본의 생분해성 마이크로니들 대조군과, EGF가 함유된 생분해성 마이크로니들 실험군 모두에서 처치 전에 비해 처치 후 16주부터 통계적으로 유의한 개선 효과를 보였고, 이 효과는 부착 중단 후 3개월까지 지속되었다.

2. 피험자에 의한 주관적 만족도 평가에서도 HA 기본의 생분해성 마이크로니들 대조군과, EGF가 함유된 생분해성 마이크로니들 실험군 모두에서 처치 전에 비해 처치 후 8주부터 통계적으로 유의한 개선 효과를 보였고, 이 효과는 부착 중단 후 3개월까지 지속되었다.

3. 주름도를 측정하는 visiometer 평가에서는 마이크로니들을 사용한 후 두 군 모두에서 2주 째에 약간의 호전을 보였으나, 전체 연구기간 동안 두 군 사이의 시간에 따른 치료효과에서는 통계적으로 유의하지 않았다.

4. 병리 조직학적 평가에서는 0주와 8주 째 이루어진 피부 생검 조직학적 소견 상 통계적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

5. 실험군과 대조군 모두 색소 침착과 홍반 발생 등의 부작용을 나타내지 않았으며 치료를 요하거나 연구 참가를 중단하여야 하는 부작용 및 사용에 따른 불편감을 호소할 정도의 통증은 보고되지 않았다.

이상의 결과에서, HA 기본의 생분해성 마이크로니들과 EGF가 함유된 생분해성 마이크로니들이 모두 눈가 피부주름에 대한 약간의 개선효과가 있음을 관찰하였으며, 이러한 효과는 EGF와는 상관없이 HA에 의한 효과로 추정된다. 두 군 모두 치료가 필요하거나 사용을 중단해야 할 만한 부작용은 발견되지 않아, HA 기본의 생분해성 마이크로니들 자체와 EGF가 함유된 생분해성 마이크로니들 모두, 주름 개선을 위한 안전한 처치 방법으로 생각된다. 앞으로 EGF 함유 마이크로니들의 주름개선 효과 여부를 정확히 판정하기 위해서는, 추후 마이크로니들의 적용을 최소 16주보다 길게 하면서, EGF의 함량을 달리하여 함량에 따른 치료효과를 평가하는 추가 연구가 필요할 것으로 사

료된다.

참 고 문 헌

- Monheit GD, Davis B. Nasolabial folds. In: Carruthers J, Carruthers A, editors. Soft tissue augmentation. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008:105-126
- Yi JA, Lee WJ. A clinical study on the efficacy of cosmetics containing the root of Ephedra sinica and the bark of Betula platyphylla var. japonica related to skin furrows. Korean J Dermatol 2004;42:1396-1405
- Yarr M, Gilchrist BA. Aging of skin, In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SL, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2003:1386-1398
- Choi HC, Oh CH. Evaluation of skin furrows in the ageing process using an image analysis system. Korean J Dermatol 1997;35:292-302
- Kim YC, Park JH, Prausnitz MR. Microneedles for drug and vaccine delivery. Adv Drug Deliv Rev 2012;64:1547-1568
- Garland MJ, Migalska K, Mahmood TM, Singh TR, Woolfson AD, Donnelly RF. Microneedle arrays as medical devices for enhanced transdermal drug delivery. Expert Rev Med Devices 2011;8:459-482
- Bariya SH, Gohel MC, Mehta TA, Sharma OP. Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system. J Pharm Pharmacol 2012;64:11-29
- Hiraishi Y, Hirobe S, Iioka H, Quan YS, Kamiyama F, Asada H, et al. Development of a novel therapeutic approach using a retinoic acid-loaded microneedle patch for seborrheic keratosis treatment and safety study in humans. J Control Release 2013;171:93-103
- Hardwicke J, Schmaljohann D, Boyce D, Thomas D. Epidermal growth factor therapy and wound healing--past, present and future perspectives. Surgeon 2008;6:172-177
- Nanba D, Toki F, Barrandon Y, Higashiyama S. Recent advances in the epidermal growth factor receptor/ligand system biology on skin homeostasis and keratinocyte stem cell regulation. J Dermatol Sci 2013;72:81-86
- Pastore S, Mascia F, Mariani V, Girolomoni G. The epidermal growth factor receptor system in skin repair and inflammation. J Invest Dermatol 2008;128:1365-1374
- Nanney LB. Epidermal and dermal effects of epidermal growth factor during wound repair. J Invest Dermatol 1990;94:624-629
- Schouest JM, Luu TK, Moy RL. Improved texture and appearance of human facial skin after daily topical application of barley produced, synthetic, human-like epidermal growth factor (EGF) serum. J Drugs Dermatol 2012;11:

613-620

14. Narins RS, Dayan SH, Brandt FS, Baldwin EK. Persistence and improvement of nasolabial fold correction with non-animal-stabilized hyaluronic acid 100,000 gel particles/mL filler on two retreatment schedules: results up to 18 months on two retreatment schedules. *Dermatol Surg* 2008;34 Suppl 1:S2-8
15. Lee SH, Roh MR, Jung JY, Jee H, Nam KA, Chung KY. Effect of Subdermal 1,444-nm Pulsed Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser on the Nasolabial Folds and Cheek Laxity. *Dermatol Surg* 2013;39:1067-1078
16. Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J Pathol* 2007; 211:241-251
17. Andrianov AK, DeCollibus DP, Gillis HA, Kha HH, Marin A, Prausnitz MR, et al. Poly[di(carboxylatophenoxy) phosphazene] is a potent adjuvant for intradermal immunization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:18936-18941
18. Zhu Q, Zarnitsyn VG, Ye L, Wen Z, Gao Y, Pan L, et al. Immunization by vaccine-coated microneedle arrays protects against lethal influenza virus challenge. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:7968-7973
19. Edens C, Collins ML, Ayers J, Rota PA, Prausnitz MR. Measles vaccination using a microneedle patch. *Vaccine* 2013;31:3403-3409
20. Hiraishi Y, Nakagawa T, Quan YS, Kamiyama F, Hirobe S, Okada N, et al. Performance and characteristics evaluation of a sodium hyaluronate-based microneedle patch for a transcutaneous drug delivery system. *Int J Pharm* 2013;441: 570-579
21. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol* 2012;4:253-258
22. Rhee DY, Won CH, Noh TK, Kim MS, Kim BJ, Park GH, et al. Efficacy and safety of a new monophasic hyaluronic acid filler in the correction of nasolabial folds: a randomized, evaluator-blinded, split-face study. *J Dermatolog Treat* 2014;25:448-452
23. Kablik J, Monheit GD, Yu L, Chang G, Gershkovich J. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg* 2009;35:302-312
24. Shiraha H, Gupta K, Drabik K, Wells A. Aging fibroblasts present reduced epidermal growth factor (EGF) responsiveness due to preferential loss of EGF receptors. *J Biol Chem* 2000;275:19343-19351
25. Tran KT, Rusu SD, Satish L, Wells A. Aging-related attenuation of EGF receptor signaling is mediated in part by increased protein tyrosine phosphatase activity. *Exp Cell Res* 2003;289:359-367
26. Knott A, Drenckhan A, Reuschlein K, Lucius R, Döring O, Böttger M, et al. Decreased fibroblast contractile activity and reduced fibronectin expression are involved in skin photoaging. *J Dermatol Sci* 2010;58:75-77
27. Lanás A, García-González A, Esteva F, Piazuelo E, Jimenez P, Morandeira JR. Collagen secretion by human gastric and skin fibroblasts: implications for ulcer healing. *Eur Surg Res* 1998;30:48-54
28. Goldberg RA, McCann JD, Fiaschetti D, Ben Simon GJ. What causes eyelid bags? Analysis of 114 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg* 2005;115:1395-1402
29. Weindl G, Schaller M, Schäfer-Korting M, Korting HC. Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases: molecular biological, pharmaceutical and clinical aspects. *Skin Pharmacol Physiol* 2004;17:207-213
30. Pavicic T, Gauglitz GG, Lersch P, Schwach-Abdellaoui K, Malle B, Korting HC, et al. Efficacy of cream-based novel formulations of hyaluronic acid of different molecular weights in anti-wrinkle treatment. *J Drugs Dermatol* 2011; 10:990-1000
31. Weiss JS, Ellis CN, Headington JT, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Topical tretinoin improves photoaged skin. A double-blind vehicle-controlled study. *JAMA* 1988; 259:527-532
32. Cho S, Lee S, Lee MJ, Lee DH, Won CH, Kim SM. Dietary Aloe Vera Supplementation Improves Facial Wrinkles and Elasticity and It Increases the Type I Procollagen Gene Expression in Human Skin in vivo. *Ann Dermatol* 2009; 21:6-11